ALZHEIMERS – DEN MANGLENDE BRIK I PUSLESPILLET

Lavet af: Alisa Eskib, Line Thyho og Sanne Schøjdt
2.w, Silkeborg Gymnasium

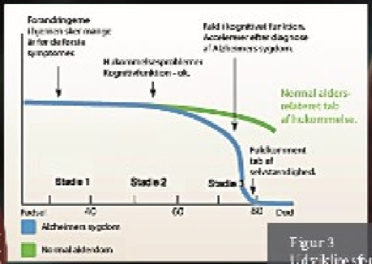
UDÆKKEDE BEHOV

Ophobningen af plaques og tangles kan endnu ikke stoppes med de tilgængelige lægemidler.

Alzheimers sygdom opdages ofte for sent, da det især i de tidligere stadier af sygdommen er svært at stille en hurtig og præcis diagnose. Sygdommen "skjuler" sig på den måde godt. Tidlig diagnose bliver især vigtig, når det bliver muligt at behandle sygdommen fuldstændigt, da man forventer et bedre resultat, hvis behandlingen igangsættes i det tidlige sygdomsforløb.

HYPOTESE

Alzheimer-generne er dominant, det er dog forskelligt hvornår udviklingen sker, men oftest sker denne op i alderen. Derfor får mange først Alzheimer, når de er gamle. Plaques dannes først og fremmest af fejlfoldede proteiner *(figur 4)*. De fejlfoldede oligomerer eller de resulterende amyloide plaques er giftige for nervecellen. Det er bevist, at fejlfoldede beta-amyloid kan bevirke til, at tau-proteinet bliver fejlfoldet. Tangles er sammenklumpninger af tau-proteinet. Man har mistænkt at plaques var årsag til den ødelæggelse af neuronerne, der ses ved Alzheimers sygdom. Efterhånden ser det dog mere ud til, at oligomererne udgør det største problem. Dannelsen af plaques er måske et udtryk for sidste forsøg fra hjernens side på at holde beta-amyloid væk fra hjernen. Den mekanisme, der gør, at beta-amyloid beskadiger og dræber neuroner er højst sandsynligt ved at generere såkaldte reaktive oxygenarter, som er kemisk reaktive molekyler, der indeholder oxygen. Når dette sker på membranen af neuroner danner det lipid peroxidation. Det er denne proces, hvor frie radikaler "stjæler" elektroner fra lipiderne i cellemembranen, som resulterer i cellebeskadigelse. Overordnet set medfører beta-amyloid i hjernen: depolarisering af den synaptiske membran, usædvanlig stor calcium indstrømning og mitokondriel skade. Dette er ensbetydende med de symptomer som vi erfarer med sygdommen Alzheimers.



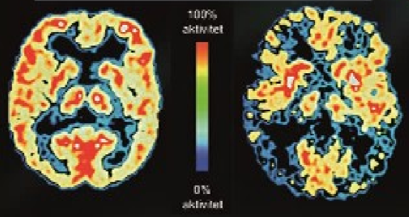
Figur 3
Udviklingsforløbet hos en rask person og en patient med Alzheimers sygdom
Alzheimers sygdom forløber over 3 stadier.
Stadie 1: Nedbrydning af nerveceller i entorhinal cortex. Sygdommen spredes til hippocampus og amygdala.
Stadie 2: Forstørrelse af hjernens væskefyldte område kaldet hjerneventriklerne.
Stadie 3: Aflejringerne spreder sig gennem hele hjernen, mens områderne skrumper.

Hver tredje time dør en dansker af en demenssygdom.
70.000-85.000 har en demenssygdom, hvor 45.000 af tilfældene er Alzheimers (kilde 2).

Lider du af Alzheimers? Eller kender du en der gør?
- Så kender du formentlig til nogle af disse symptomer

- Har du nedsat hukommelse?
- Har du funktionelle vanskeligheder? → Vanskeligheder ved at udføre almene gøremål men også negativ påvirkning af læseforståelse.
- Har du adfærdsmæssige og psykiske ændringer?

Figur 5: T.v. PET-scanning af normal hjerne. T.h. PET scanning af en hjerne fra en Alzheimers patient, hvor det tydeligt ses, at hjerneaktiviteten i hjernen er stærkt formindsket.



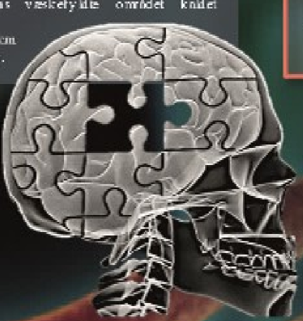
ALZHEIMERS KAN ENDNU IKKE KURERES!

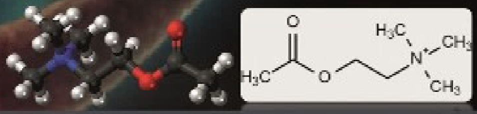
– men er der en mulig løsning på dette?

Der arbejdes i øjeblikket på at fremstille en såkaldt disease modifying behandling, der kan kurere eller i al fald hæmme udviklingen af sygdommen, som i dette tilfælde er Alzheimers.

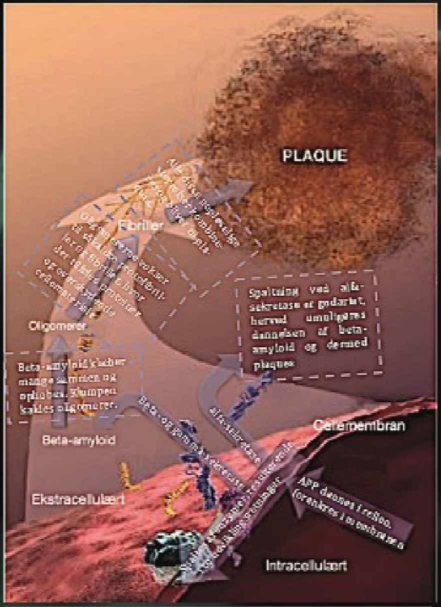
2008: Britiske forskere mener, at Alzheimers muligvis skyldes samme virus som forkølelsessår, Herpes Simplex virus type 1. Netop denne virus blev fundet i 90 % af de plak-prøver, som forskerne undersøgte hos afdøde Alzheimers patienter. Alzheimers kan muligvis kureres med en vaccine mod forkølelsessår, hvilket er en meget billig løsning, hvis det vil fungere i praksis.

2015: Australsk forskerhold har påvist, at hukommelsen muligvis kan genskabes vha. ultralyd. Forskning på mus har vist, at 75 % af musene fik genskabt deres hukommelse, også uden at nogen af musene fik skadet deres hjernevæv. Denne mulige behandlingsmulighed vil være, en såkaldt ikke-invasivt indgreb. Der blev ikke givet nogen form for medicin under behandlingen. Kort og præcist bygger metoden på, at man "skyder" ultralyd ind i hjernevævet, og åbner blod-hjerne-barrieren. Særlige enzymer kan dermed rykke ind og fjerne ophobningerne af beta-amyloid. Man håber at kunne begynde at teste på mennesker i år 2017.





Figur 1 og 2: Acetylkolin


PLAQUE
Fibriller
Oligomerer
Beta-amyloid klæber mange sammen og ophobes. Klumpen kaldes oligomerer.
Beta-amyloid
Spaltning ved alfa-sekretase er godartet, herved umuliggøres dannelsen af beta-amyloid og dermed plaques
beta- og gamma-sekretase
alfa-sekretase
Cellemembran
Ekstracellulært
APP dannes i cellen, forankres i membranen
Intracellulært

Figur 4

SYMPTOMATISK BEHANDLING!

I øjeblikket findes der to muligheder af lægemidler, der kan mildne symptomerne, som Alzheimers medfører. Symptomatisk behandling, kan dog ikke hjælpe med at behandle selve sygdommen.

Det ene lægemiddel, der er på markedet er:
Acetylkolinesterasehæmmere: Donepezil, galantamin og rivastigmin.
Acetylkolinesterase nedbryder signalstoffet acetylkolin. Mængden af acetylkolin øges i synapserne. Ved denne medicinering opnås forbedring af kropskontrol, heriblandt bevægelighed.

Behandlingen er i pilleform, og gives dermed peroralt. Begyndelsesdosis: Gives cirka 1 gang i døgnet af 5 mg. Efter cirka 1 måned kan dosisen forhøjes til 10 mg, stadig 1 gang i døgnet.

Bivirkninger: Mange bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger (over 10 %): Diarré, kvalme og hovedpine.

Figur 6
Beta-amyloid betegner peptider af 36-43 aminosyrer, som er væsentligt involveret i Alzheimers. Ved Alzheimers patienter er der primært fundet amyloide plaques. Peptiderne er kommet som følge af APP's deling af beta-sekretase og gamma-sekretase til Aβ.
Beta-amyloid er ofte tænkt på som en IDP (Intrinsically disordered protein), der er et protein, som mangler en struktureret tredimensionel struktur. Derfor kan beta-amyloid ikke krystallisere, og det meste af det strukturmæssige kendskab af Aβ stammer fra NMR og molekyler dynamik. *(Kilde 3)*

VIDSTE DU ?
Ved nogle ældre dannes der plaques i hjernevævet uden at de viser tegn på sygdom.

VORES EGEN BEHANDLING

Vi ønsker at kunne fremstille en disease modifying behandling, der kan kurere Alzheimers, og som samtidig ikke nedbrydes i kroppen.

Vi har i tankerne, at en vaccine muligvis ville kunne fungere som en forebyggelse af sygdommen. Alzheimers skyldes næsten altid tilfælde, at der sker en ophobning af beta-amyloid i hjernen. Forskning viser, at det netop er denne ophobning, der får hjernen til at stoppe med at fungere. Dermed må man prøve at fremstille en vaccine, der kan sørge for at denne ophobning af beta-amyloid helt kan undgås, eller at man ligefrem kan "opløse" disse ophobninger, hvormed vaccinen også ville kunne tilbydes til patienter, der er blevet ramt af Alzheimers. I forbindelse med vacciner kunne en anden mulighed være en vaccine, der er med til at styrke immunforsvaret, hvormed kroppen har en øget mulighed for at nedbryde Beta-amyloid.

I forbindelse med en opløsning af plaques og tangles kunne en indsprøjtning med enzymer som havde en opløsende effekt være en mulighed. Muligvis kunne enzymet "klippe" plaques og tangles i stykker, hvormed ophobningen mindskes. Udfordringen ved denne behandling ville være, at
blod-hjerne-barrieren muligvis ville være en stopklods for, at enzymet ville kunne være virkningsfuldt.

Afprøvningen af vores behandling vil formentlig i startfasen testes på basis af dyr. Hvis dette giver lovende resultater kunne behandlingen afprøves ved at foretage såkaldte kliniske forsøg. V.h.a. PET-scanning vil det kunne undersøges om behandlingen har effekt ved patienterne. Ulempen ved behandlingsmulighederne er, at det er meget tidskrævende og omkostningsfuldt.
Sidst, men ikke mindst er det svært at forudsige, hvilke bivirkninger behandlingen muligvis vil medføre ved patienterne.

Figur 1: http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---A/Acetylcholine.htm
Figur 2: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acetylcholine-3D-balls.png
Figur 3: [illegible]
Figur 4: [illegible]
Figur 5: [illegible]
Figur 6: [illegible]
Kilde 1: [illegible]
Kilde 2: [illegible]
Kilde 3: https://en.wikipedia.org/wiki/Amyloid_beta